ANÉMIE PERNICIEUSE
DE LA GROSSESSE

(ESSAI DE PATHOGÉNIE)

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 13 juillet 1906

PAR

M[lle] MARIE KOUMANE
née à Ekaterinoslaw (Russie)

pour obtenir le grade de docteur d'Université
(MENTION MÉDECINE)



MONTPELLIER
IMPRIMERIE GROLLIER, ALFRED DUPUY SUCCESSEUR
Boulevard du Peyrou, 7

1906

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✱)............ DOYEN.
TRUC.................. ASSESSEUR.

Professeurs

Clinique médicale..................................	MM.	GRASSET (✱).
Clinique chirurgicale..............................		TEDENAT.
Thérapeutique et matière médicale		HAMELIN (✱).
Clinique médicale..................................		CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....		MAIRET (✱).
Physique médicale..................................		IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales........		GRANEL.
Clinique chirurgicale..............................		FORGUE (✱).
Clinique ophtalmologique..........................		TRUC.
Chimie médicale....................................		VILLE.
Physiologie..		HEDON.
Histologie		VIALLETON.
Pathologie interne.................................		DUCAMP.
Anatomie		GILIS.
Opérations et appareils...........................		ESTOR.
Microbiologie.......................................		RODET.
Médecine légale et toxicologie....................		SARDA.
Clinique des maladies des enfants		BAUMEL.
Anatomie pathologique.............................		BOSC.
Hygiène...		BERTIN-SANS (H.
Clinique obstétricale...............................		VALLOIS.

Professeur-adjoint : M. RAUZIER.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeurs honoraires : MM. JAUMES, E. BERTIN-SANS (✱).
GRYNFELTT.

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées.	MM.	VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards		RAUZIER, prof. adjoint.
Pathologie externe........................		JEANBRAU, agrégé.
Pathologie générale........................		RAYMOND, (✱), agrégé.
Clinique gynécologique....................		DE ROUVILLE, agrégé libre.
Accouchements		PUECH, agrégé libre.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.
RAYMOND (✱).
VIRES.
VEDEL.

MM. JEANBRAU.
POUJOL.
SOUBEIRAN.
GUERIN.

MM. GAGNIERE.
GRYNFELTT Ed.
LAPEYRE.

M. H. IZARD, *secrétaire*,

Examinateurs de la thèse :

MM. CARRIEU, *président*.
VALLOIS, *professeur*.

MM. VIRES, *agrégé*.
GUERIN, *agrégé*.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

Faible témoignage de reconnaissance
et de profonde affection.

M. KOUMANE.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARRIEU

M. KOUMANE.

INTRODUCTION

Au mois d'avril de cette année-ci, entrait dans le service de notre Maître le professeur Carrieu, une malade, pour faiblesse générale et anémie profonde consécutive à une grossesse. L'examen du sang montra qu'il s'agissait d'une anémie pernicieuse poussée à un extrême degré puisqu'il y avait seulement 150.000 globules rouges par millimètre cube de sang. Aussi ce cas intéressant nous a permis d'étudier de plus près l'histoire de ces anémies pernicieuses de la grossesse. Déjà en 1905, à propos d'un cas semblable observé dans le même service, Mlle Vaindrakh, faisait une thèse à ce sujet, où elle envisageait cette anémie pernicieuse puerpérale dans son ensemble et donnait une pathogénie du cas qu'elle publiait.

Nous avons limité notre sujet. En présence des observations qui ont été publiées à ce sujet et devant les différentes interprétations pathogéniques qui en ont été données, nous voulons simplement rechercher ici les causes et la pathogénie de cette anémie puerpuérale.

Il est évident que la grossesse détermine une anémie simple. Nous voulons nous demander : 1° pourquoi chez certaines personnes cette anémie devient une anémie pernicieuse, dont elle revêt toutes les manifestations ; 2° comment la grossesse peut déterminer cette anémie pernicieuse. Tels sont

les deux points importants que nous allons essayer de résoudre, et voici le plan général que nous suivrons :

Dans un premier chapitre, après avoir défini ce qu'il faut entendre par anémie pernicieuse de la grossesse et fait un rapide historique de la question, nous donnerons un exposé clinique général de cette affection.

Nous placerons alors l'observation que nous avons recueillie dans le service de notre Maître, et nous la ferons suivre des quelques réflexions intéressantes qu'elle pouvait susciter.

C'est alors que nous pourrons aborder, avec fruit, la Pathogénie qui formera le point important de notre travail. Là, après avoir rapidement passé en revue les diverses hypothèses qui ont été émises au sujet de cette anémie pernicieuse, nous essaierons de voir si, parmi ces hypothèses, il en est une qui puisse être applicable dans son ensemble ; nous tâcherons d'édifier la pathogénie de cette anémie pernicieuse en nous basant sur les faits observés, en restant, pour ainsi dire, toujours sur le domaine de la clinique.

Mais, avant d'aborder cette étude, nous nous faisons un devoir, agréable à remplir, de présenter publiquement à nos Maîtres toute notre reconnaissance.

C'est à M. le professeur Carrieu, en particulier, qui nous a fait l'honneur du présider cette thèse, que nous sommes heureuse d'exprimer notre vive reconnaissance, pour la sympathie qu'il a toujours manifestée à notre égard ; ses conseils incessants nous ont toujours été d'un grand secours et ont guidé constamment nos pas incertains dans le domaine de la clinique.

CHAPITRE PREMIER

Définition. — Aperçu général sur le syndrome clinique : anémie pernicieuse

Bien avant la communication de Biermer, les auteurs avaient remarqué d'abord l'influence anémiante de la grossesse et ensuite l'apparition de troubles anémiques très intenses, aboutissant à la mort, chez des femmes enceintes. C'est ainsi qu'en 1852, Stolz, puis ses élèves Lauth et Chalot, décrivaient une « diathèse séreuse des nouvelles accouchées » ; Leberth, en 1858, parlait de la «chlorose particulière post-puerpuérale.» La publication de Biermer ne fit que marquer l'éclosion de nombreux travaux sur ce sujet et relatifs à l'anémie pernicieuse dans son ensemble. Dès lors l'on chercha bientôt la pathogénie de cette affection, et tout d'abord l'on considéra l'anémie pernicieuse essentielle comme une entité clinique ayant une pathogénie, une symptomatologie particulière.

Mais bientôt nous voyons cette unité morbide attaquée, et Ricklin, Lépine et Ferrand diviser l'anémie essentielle d'après sa pathogénie, et nier cette entité clinique.

Dès lors les cas se multiplient ; de nouvelles observations s'ajoutent aux précédentes, venant compléter et parachever

le tableau clinique de l'affection ; le laboratoire, venant montrer la constance des grandes altérations anatomiques rencontrées dans ces cas d'anémie pernicieuse, affirme l'existence d'un syndrome clinique unique, commun à toutes ces observations, qui devient la base clinique du diagnostic.

Mais, en revanche, les pathogénies s'accumulent. Chacun, en présence des cas qu'il en rencontre, propose une explication qu'il croit applicable en l'espèce ; et nous voyons ainsi les opinions les plus diverses proposées pour expliquer la pathogénie du syndrome anémie pernicieuse.

Cela a été fait pour l'anémie pernicieuse puerpuérale ; nous le verrons quand nous nous occuperons de la pathogénie de cette dernière ; disons cependant que c'est à Plicot (1895), que revient l'honneur d'avoir érigé une théorie importante, la théorie de l'auto-intoxication gravidique, qui est celle acceptée aujourd'hui par la majorité des auteurs.

Puisque, quelle que soit la cause de la pathogénie invoquée, le syndrome qui est l'anémie pernicieuse est caractérisé toujours par des signes qui en permettent le diagnostic, voyons rapidement quels sont ces signes :

Le début est insidieux, c'est au milieu de la grossesse le plus souvent qu'apparaissent les premiers symptômes qui sont les troubles digestifs (vomissement, diarrhée), les épistaxis et enfin la décoloration des téguments et des muqueuses.

L'amaigrissement n'est pas très marqué ; la face est, au contraire, boursoufflée ; des œdèmes partiels, fugaces ou persistants, apparaissent, coïncidant le plus souvent avec la présence d'épanchement dans les séreuses.

Les hémorragies deviennent souvent abondantes. Enfin apparaissent des vertiges, bourdonnements d'oreille, état syncopal, fièvre, etc.

Ces troubles vont en augmentant, s'accompagnant de

dyspnée. L'auscultation permet d'entendre des souffles anémiques cardiaques et artériels. L'urine peut être normale, ou au contraire il y a polyurie et pollakiurie avec symptômes de néphrite interstitielle, et nous insistons là-dessus. La rate est grosse et douloureuse le plus souvent.

Cette période dure jusqu'à l'accouchement qui très souvent se termine heureusement et à terme, d'une façon toute normale. Mais c'est alors que l'affection prend une marche rapide, progressive et aboutit rapidement à la mort. Tel est le tableau rapidement esquissé de cette affection. Nous retenons, au point de vue pathogénique : d'abord l'anémie, les troubles vasculaires, artériels et digestifs, ensuite les symptômes de néphrite concomitante.

Le diagnostic, en général, est facile. On peut penser à une anémie symptomatique de vers intestinaux ; l'examen des selles nous permet facilement d'éliminer cette hypothèse. L'on peut penser au cancer, et ici le diagnostic est plus délicat et nécessite l'intervention des preuves du laboratoire sur lesquelles nous allons insister. Dans le cas que nous publions, à l'autopsie, le pancréas, assez développé, nous sembla légèrement néoplasique et fit un peu hésiter notre diagnostic ; mais l'examen histologique, montrant que le pancréas était sain, trancha cette question.

Enfin, la tuberculose peut aussi faire ces anémies. Et, dans le cas de Mlle Vaindrakh (Thèse 1905), l'on a pu penser un instant à une entérite bacillaire ; ici encore, le laboratoire est d'un grand secours.

De ce que nous venons de dire, il s'ensuit que les signes purement cliniques que nous avons exposés ne suffisent pas pour caractériser le syndrome anémie pernicieuse ; il faut plus : il faut la constatation des altérations du sang qui, elles, sont caractéristiques.

Ces altérations sont les mêmes dans l'anémie pernicieuse

de la grossesse et dans l'anémie pernicieuse essentielle (Hayem).

Le sang est pâle, couleur café clair (Gusserow), très fluide. La densité serait diminuée (Quincke). Les altérations microscopiques sont les plus importantes.

Abaissemeut considérable des hématies 3.000.000. Notre observation indique un des chiffres les plus bas qui aient été donné, 150.000. Nous ne connaissons qu'une seule observation où ce chiffre a été de 120.000.

La valeur globulaire cependant est même augmenté du fait que le diamètre des hématies est accru. C'est ainsi qu'il y a des globules géants à côté de globules nains. Les hématies ont leur forme complètement altérée (poikylocytose) ; certains sont mobiles. Quant à leur résistance elle est très faible et leur hémoglobine est dissoute avec une incroyable facilité.

Il y a aussi abaissement des hématoblastes, et aussi des globules blancs. Enfin, il y a aussi des éléments anormaux : globules rouges à noyaux, des nonnoblastes.

Ainsi donc l'on note des altérations considérables du sang, et cette notion a dirigée pendant longtemps toutes les hypothèses émises sur la pathogénie de ces anémies.

On a voulu également se baser sur les lésions anatomiques constatées à l'autopsie.

Il faut noter de la dégénérescence graisseuse du côté de tous les organes, comme l'avait déjà indiqué Biermer en 1868.

Du côté du système vasculaire, c'est le plus souvent une aplasie artérielle, notable, une artère rétrécie, la coexistence avec un rétrécissement mitral, un cœur dégénéré.

Du côté de l'estomac et de l'intestin, une dégénérescence de l'épithélium, une atrophie des glandes.

Le foie est toujours frappé : dégénérescence graisseuse et

présence d'un pigment ferrique (Hayem); altération souvent considérable de la lésion hépatique.

Du côté du rein, lésions d'anémie, lésions de néphrite interstitielle très fréquemment constatées et que nous retrouvons dans le cas que nous publions. Ce n'est que dans de très rares cas que les reins ont pu paraître entièrement sains (Hayem etDujardin-Baumetz).

Les poumons peuvent être sains (notre observation) ou au contraire présenter quelques lésions soit de maladie antérieure soit d'infection concomitante. Mais nous tenons à faire remarquer que le plus souvent il n'y a pas de nodules, de lésions tuberculeuses. Il y a anémie intense du viscère.

En dernier lieu l'on trouve du côté de la moelle des os des lésions intéressantes ; elle est décolorée, gélatineuse avec hémorragie ; la régénération du sang dans la moelle ne se fait plus d'une façon normale, mais suivant un type se rapprochant du type embryonnaire ; ce qui se manifeste par l'apparition dans le sang de mégaloblastes et de mégalocytes (Ehrlich).

Il y a aussi des altérations du côté du système nerveux (méninges, cerveau, etc.).

En résumé, ce sont toujours des lésions d'anémie, de dégénérescence et d'atrophie portant sur les glandes Et nous ne saurions oublier de signaler les lésions de thyroïdite constatée dans l'observation de M. Pagès (*in* Th. Vaindrakh), à qui cet auteur a attribué un certain rôle dans la pathogénie.

Nous venons ainsi de passer en revue, de façon rapide, l'histoire et anatomique du syndrome : anémie pernicieuse. Tout ce que nous avons dit à ce sujet peut s'appliquer à l'anémie pernicieuse de la grossesse. Il est intéressant de constater qu'il existe dans cette histoire des points importants que l'on peut utiliser en pathogénie et qui effectivement ont servi de point de départ à des pathogénies multiples.

En tête nous placerons ces altérations du sang qui caractérisent ce syndrome anémié. Puis viennent ces lésions anatomiques, du côté du tube digestif avec manifestations gastro-intestinales, du côté du foie, des reins, de la glande thyroïde, autant d'altérations dans lesquelles en a voulu voir le *primum movens* de l'affection.

Aussi il est intéressant d'étudier laquelle de ces théories est applicable en l'espèce dans les cas d'anémie pernicieuse de la grossesse, quelle relation il peut exister entre cette dernière et le syndrome observé durant son évolution. Voici l'observation qui a été le point de départ de ce mémoire et qui, d'ailleurs, constitue un excellent tableau anatomo-clinique de ces anémies pernicieuses.

CHAPITRE II

Observation

(Due à l'obligeance de M. Godlewski, interne des hôpitaux)

Le 17 avril 1906 entre à la salle Bichat, nº 18, la nommée B. A., âgée de 28 ans, pour affaiblissement général et anémie.

La malade fait remonter le début de sa maladie à il y a déjà trois mois. Au cours d'une grossesse, elle a fait il y a

trois mois un peu de grippe avec froid, frissons, point de côté à gauche et surtout des troubles gastro-intestinaux : anorexie, vomissements, diarrhée, affaiblissement très marqué. La malade prend un teint jaune pâle très accentué.

La grossesse est menée à bonne fin et elle accouche sans encombre, le 29 mars 1906, d'un enfant en bonne santé.

Depuis ce temps, l'affaiblissement n'a fait qu'augmenter ; les jambes deviennent plus faibles. De temps en temps, douleurs assez fortes, mais passagères, aux genoux et dans les membres inférieurs. Troubles digestifs, diarrhée assez persistante ; la malade se décide à entrer à l'hôpital.

Antécédents personnels : Fièvre typhoïde dans le jeune âge. 4 enfants avec bonne grossesse. Lors de la dernière grossesse les urines ont eu de légères traces d'albumine. Règles à 14 ans, pâles. Soignée pour anémie dans sa jeunesse ; misère physiologique.

Antécédents héréditaires sans importance.

Examen de la malade : La malade accuse une grande lassitude et une grande faiblesse. Au moindre effort, palpitations, essoufflements et sueurs. Elle ne tousse ni ne crache. Perte d'appétit complète, pas de vomissements mais diarrhée fréquente. Elle urine bien.

La malade est très amaigrie et nous présente un teint ochrodermique très prononcé, tenant à la fois du teint chlorotique et néoplasique ; les paupières sont gonflées ; le visage légèrement bouffi ; à peine traces d'albumine.

Les poumons : En avant et à droite obscurité respiratoire; à gauche légère submatité et respiration rude et prolongée.

En arrière, mêmes signes avec quelques frottements au sommet droit.

En somme, ce ne sont pas ces minimes signes qui peuvent expliquer cette anémie profonde.

Le cœur : Souffles cardiaques mésosystoliques, surtout

prononcées à la base. Roulement pésystolique à la pointe. Souffle aortique très fort. Souffles artériels et veineux de chloro-anémnie.

Rate peu grosse, peu douloureuse. Pas de ganglions.

Urines légères. Traces d'albumine.

Poids, 40 kil. 100.

On prescrit : Injections de cacodylate. Des cachets de pepsine qu'elle ne peut supporter et qu'elle vomit.

La numération des globules faite par le docteur Lagriffoul, le 29 avril, donne :

Globules rouges : 1.000.000 par mmc. ; globules blancs : 2.400 par mmc.

L'examen du sang montre ainsi une grande diminution du hématies. La valeur globulaire n'a pas été déterminée, aucune teinte de l'échelle chromométrique n'étant assez faible.

Diminution des polynucléaires. Pas d'éosinophiles. Quelques myélocytes. Diminution considérable des hématoblastes, 25.000 par mmc. Poikylocytose, mégalocytes, mégaloblastes, hématies nucléés, éosinophiles.

Les selles sont liquides, sans diarrhée. L'examen ne peut y déceler de parasite.

Le 5 mai. — La malade s'affaiblit de plus en plus. Elle ne peut se lever et reste assoupie toute la journée. Diarrhée persistante.

On essaie la radiothérapie.

Le 15. — La bouffissure de la face augmente ; œdème des membres. Assoupissement continuel.

Examen du sang : globules blancs : 1800 par mmc. ; rouges : 520.000.

On ordonne un lavement avec du thymol, XXXX gouttes, et du laudanum, et on essaie des injections de vanadiosérum, 5 cc. par jour.

Le 22. — Souffles cardiaques très forts ; pouls faible don-

nant la sensation de sable roulant sous les doigt. Visage bouffi, jaune blanc. Muqueuses exsangues.

Le 26. — Numération globulaire : globules rouges, 150.000; globules blancs, 2.800.

On arrête les injections douloureuses de vanadiosérum et on essaie l'hématopoïétine.

Le 31. — Sueurs légères. Décoloration totale des muqueuses. Peau cadavérique ; les extrémités sont froides. Œdèmes. Poids : 40 kil. 800.

A partir de ce moment la malade s'assoupit de plus en plus, se refroidit, ne prend plus rien et meurt le 3 juin.

Autopsie. — L'on a recherché s'il existe quelque part des lésions pouvant expliquer cette anémie.

L'estomac est un peu épaissi sur sa ligne médiane, avec des villosités de la muqueuse très développées. Du côté du pancréas, à l'examen macroscopique, il nous a semblé un moment qu'il existait des nodules durs, néoplasiques. Mais l'examen histologique a montré que cette glande était normale.

Foie anémique avec dégénérescence graisseuse. Rien du côté de la rate. Cœur très petit, atteint de dégénérescence graisseuse avec myocardite. Plaques d'athérome. Rien du côté des coronaires. Mais ce qu'il est important de signaler, c'est la petitesse de l'aorte, son atrésie ; on peut à peine y introduire l'extrémité du petit doigt. Un peu de rétrécissement mitral. Aplasie artérielle générale.

Lésions rénales importantes de néphrite interstitielle très nette et abondante.

Rien du côté des autres organes. Poumons intacts.

Réflexions : Telle est l'observation qui a été le point de départ de cette étude ; et il ne nous semble pas possible de discuter ici le diagnostic d'anémie pernicieuse, mais tout

d'abord il faut attirer l'attention sur le mode de début de cette affection qui survient chez une femme enceinte de quatre à six mois, ayant eu déjà plusieurs grossesses antérieures. Il s'agit bien d'une anémie pernicieuse de la grossesse, et nous devons insister sur la numération globulaire ; notre cas est un des rares où le chiffre numérique des hématies est descendu aussi bas. Il y a bien une observation où l'on signale 120.000 globules rouges. Il faut noter que dans notre cas la dernière numération de 150,000 hématies fut faite quelquesjours avant la mort, et que, par conséquent, ce chiffre a dû descendre bien plus bas au moment de l'exitus final.

Ceci dit, il nous faut surtout mettre relief ce qui peut nous expliquer la pathogénie de cette anémie pernicieuse.

Or deux points sont prédominants dans l'observation que nous venons de publier.

C'est d'abord cette aplasie de tout le système circulatoire, hypoplasie organique, reflétant en quelque sorte une dystrophie qui certainement doit avoir une action sur le système hématopoïétique.

C'est en deuxième lieu ces lésions de néphrite interstitielle, dûment constatées à l'autopsie, qui se sont manifestées durant la vie et aussi pendant les précédentes grossesses par la présence de l'albumine dans les urines et aussi par des symptômes variés. Ce sont enfin des signes d'intoxication générale qui viennent compliquer la symptomatologie de l'affection.

C'est ainsi que, muni de ces remarques intéressantes et qui sont suscitées par cette observation nous allons aborder avec fruit l'étude de la pathogénie des anémies pernicieuses de la grossesse.

Cependant il nous est permis dès maintenant de faire une remarque et de constater combien cette femme, de par cette aplasie artério-sanguine, cette dystrophie en quelque sorte

(acquise ou constitutionnelle), était prédisposée à présenter une altération du côté précisément de son système vasculaire et sanguin. Cette altération effectivement n'a pas tardé ; elle s'est montrée sous l'influence de la moindre cause morbide.

PATHOGÉNIE

Nous venons de publier une observation d'anémie pernicieuse de la grossesse. Si d'autre part on lit les diverses observations se rapportant au même sujet, il n'est pas douteux qu'il existe une relation causale entre cette grossesse et le syndrome anémie pernicieuse qui lui est consécutif ; mais c'est quand il s'agit d'expliquer cette relation causale, et quand il faut rechercher pourquoi telle femme enceinte devient plutôt anémique que telle autre, c'est alors que nous sommes obligés d'avouer toute notre ignorance.

Si dans la plupart des cas l'on est arrivé à trouver une cause susceptible d'expliquer l'apparition du syndrome anémie pernicieuse, il reste encore bien des cas obscurs pour lesquels de multiples hypothèses peuvent se poser.

Et pour l'anémie pernicieuse de la grossesse, comme pour les anémies pernicieuses en général, l'on a cherché d'abord dans les lésions anatomiques la pathogénie de l'affection.

Ponfick accuse la dégénérescence graisseuse du cœur ;

Henry et Osler, Brabazon, Meyer trouvent la cause de l'anémie dans des lésions du tube gastro-intestinal. Et cependant, il était si simple de leur répondre que beaucoup de femmes enceintes étaient atteintes de pareilles lésions, sans être anémiques le moins du monde.

Une fois les troubles du sang connus, il fut tout naturel de rechercher dans cette altération du milieu sanguin la cause du mal. C'est ainsi que Pepper, Cohnheim et Van der Stricht, plus tard, prétendent que l'anémie pernicieuse est le fait d'une altération des organes hématopoïétiques.

De plus, étant donné le rôle que jouent les hématoblastes dans la formation des globules rouges et la rénovation sanguine, et d'autre part étant donné la diminution considérable subie par les hématoblastes dans l'anémie pernicieuse, il est tout naturel de penser que, dans cette affection, le sang est atteint dans sa source même, les hématoblastes ; il y a anhématopoïèse.

En dernier lieu l'on a soutenu également l'origine toxi-infectieuse de ce syndrome. La théorie infectieuse fut soutenue par Frankenhaüser et Pétrone.

Étant donné que ce syndrome hématologique pouvait être causé par des parasites divers (ankylostomes, botriocéphales, hématozoaires), il était naturel de penser aussi à l'action probable de causes infectieuses, de bactéries peut-être, mais ces causes infectieuses n'ont pas été retrouvées. M. le docteur Lagriffoul, à l'occasion de l'observation I, a essayé de faire des cultures pour rechercher s'il ne s'agissait pas dans ce cas d'une infection ; les résultats ont été négatifs.

Mais la majorité des auteurs ont alors invoqué les causes toxiques. Les symptômes gastro-intestinaux ont amené certains de ces auteurs à penser qu'il s'agissait ici d'une auto-intoxication d'origine gastro-intestinale. Nous ne pouvons pas nier l'action de ces causes, ni cette origine de toxines ;

nais, étant donné que dans la grossesse il y a déjà une auto-ntoxication d'origine gravidique, il ne semble nullement esoin de rechercher ailleurs que dans la grossesse elle-même origine des toxines, et c'est ainsi que l'on est arrivé à édifier ι théorie de l'auto-intoxication gravidique qui a su réunir e plus grand nombre d'adeptes.

Plicot, élève de M. Pinard, s'est fait le défenseur de cette héorie: Dégénérescence graisseuse du foie et diminution des xydations, telle est l'origine de cette auto-intoxication. Si insuffisance rénale vient s'ajouter aux troubles hépatiques, s accidents éclatent et l'anémie s'installe. Les altérations ématiques forment également de nouveaux poisons et le yndrome anémie pernicieuse est ainsi constitué ; ainsi donc, our que l'anémie pernicieuse s'installe, il faut quelque chose e plus que l'auto-intoxication gravidique, il faut une insuf-ance de l'appareil antitoxique ; et c'est ainsi que Pagès, dans bservation qu'il publie (Thèse Vaïndrakh), a fait jouer galement un rôle à l'insuffisance thyroïdienne. Il pense que tte déchéance fonctionnelle du corps thyroïde peut, en minuant les moyens d'élimination des toxines, rendre les alades plus vulnérables à ces toxines, et faciliter ainsi la oduction de l'anémie pernicieuse.

Tel est, rapidement résumé, l'exposé des différentes hypo-ses par lesquelles on a voulu expliquer l'apparition de némie pernicieuse chez les femmes enceintes. Laquelle oisir? Laquelle est la meilleure ?

Évidemment toutes ces théories prèchent toutes du même té. Toutes invoquent une cause destructive, plus ou moins lente, extrinsèque ou intrinsèque, venant agir sur les ments sanguins. Mais pourquoi aucune d'elles ne nous ntre la raison qui fait que le syndrome anémie pernicieuse vient plutôt dans tel cas que dans l'autre, là est le nœud

de la question ; c'est là, croyons-nous, qu'il faut chercher le point important de la pathogénie.

Examinons les faits tels qu'ils se sont passés dans l'observation que nous avons rapportés dans les antécédents, il faut noter des symptômes d'anémie, de la misère, une débilitation physiologique ; dans la symptomatologie des signes d'intoxication gravidique, une lésion cardiaque (rou ement présystolique) ; enfin l'autopsie nous montre, outre les lésions hépatiques, des lésions de néphrite interstitielle bien nette et une aplasie du système artériel, du système vasculaire (cœur petit, aorte étroite, dure, atrésiée, artères petites . Voyons comment l'on peut interpréter tous ces faits.

Et tout d'abord il est un fait indiscutable et qui est l'action anémiante de la grossesse. Bernhardt a montré que l'état du sang d'une femme enceinte est profondément modifié : augmentation d'eau, diminution des globules rouges, et, comme conséquence, diminution de l'hémoglobine il s'ensuit déjà un ralentissement des combustions, et, par conséquent, une hypertoxicité des milieux de l'organisme.

Bernhardt ajoute que cette action anémiante de la grossesse ne se fait sentir que chez les femmes débilitées il faut donc déjà admettre une condition prédisposante et favorisante. Disons dès maintenant que cette débilitation n'est pas suffisante. Ne voit-on pas des femmes débilitées, miséreuses, obligées de fatiguer pendant la grossesse, et qui, tout en étant anémique, ne réalisent pas le syndrome : anémie pernicieuse? Il y a donc quelque chose de plus, un état prédisposé du côté du système sanguin, du côté de la rénovation sanguine.

Nous admettons facilement l'action de l'auto-intoxication gravidique ; le foie est atteint et ne fonctionne plus ; le rein, bientôt lésé, sera également insuffisant, favorisera la rétention de toxines dans l'organisme. Et il faut surtout insister sur le

rôle de l'insuffisance rénale. Nous savons trop aujourd'hui l'influence néfaste de toute lésion rénale pendant la grossesse. L'éclampsie en est une preuve éclatante, et, de toutes les insuffisances antitoxiques, c'est de l'insuffisance rénale qu'il faut tenir le plus grand compte dans tous ces phénomènes d'auto-intoxication gravidique. Mais ces produits toxiques vont se répandre dans l'organisme et donner lieu à des manifestations diverses ; nous ajouterons qu'elles donneront lieu à des manifestations variables avec les malades portant sur tel ou tel organe plus ou moins affaibli et prédisposé chez tel ou tel sujet.

La conclusion est que, pour qu'une femme enceinte, présentant une rétention de toxines, une auto-intoxication gravidique, réalise le syndrome anémie pernicieuse, c'est-à-dire un syndrome hématologique, il faut qu'une atteinte antérieure, une altération héréditaire, dystrophique, constitutionnelle ou acquise du système sanguin prédispose ce dernier, le rende plus vulnérable aux atteintes toxiniques.

Cette conception concorde, disons-nous, avec la réalité des faits.

Chez notre malade, une série de conditions étiologiques se sont enchaînées pour préparer le terrain et faciliter ainsi l'action des causes (intoxication), qui, à elles seules, auraient été insuffisantes à produire une pareille anémie.

Ce sont des stigmates de dégénérescence qui sont déjà la preuve et la manifestation d'une dystrophie constitutionnelle rendant ainsi l'organisme moins résistant aux diverses influences morbides. Mais c'est surtout une hypoplasie vasculaire très importante (une atrésie de l'aorte, cœur petit, rétrécissement mitral ?). Or cette déchéance totale ne va pas sans une déchéance originelle de l'appareil hématopoïétique. Cette femme était donc prédisposée. Et, survienne une cause nocive quelconque, c'est le système qui offrait le moins de résistance

qui est touché ; le système hématopoïétique qui était taré originellement. A cette cause essentiellement favorisante l'on peut alors ajouter toutes les causes possibles d'affaiblissement qui viendront elles aussi agir dans le même sens : les grossesses répétées en peu de temps (4 grossesses), la misère physiologique, les préoccupations morales, etc., etc.

Cette prédisposition admise, nous admettons que les causes déterminantes seront d'origine toxiniques. Evidemment l'on peut invoquer des causes extrinsèques, dites causes infectieuses ; nous pensons plutôt avec Plicot qu'il s'agit évidemment là d'une auto-intoxication. Nous avons montré comment cette auto-intoxication se développait ; comment, à l'occasion d'une néphrite, la rétention de produits toxiques devenait peu considérable. Ces causes toxiniques doivent, à notre avis, être considérées comme déterminantes ; elles ne sont pas suffisantes pour provoquer le syndrome hématologique de l'anémie pernicieuse ; il faut tenir compte de l'infériorité du système sanguin en entier qui favorise la localisation sur le sang des actions toxiniques.

La preuve de cette pathogénie nous a été donnée par une récente observation que nous avons prise également dans le service de notre maître M. le professeur Carrieu.

Observation II

Il s'agit d'une femme qui est entrée à la salle Bichat peu de temps après le décès de la malade dont nous avons relaté plus haut l'observation, et au même lit nº 18.

Il y a quatre ans, à l'occasion d'une grossesse, elle présenta des œdèmes fugaces, des hémorragies (gingivales, nasales), des troubles de la vue, de l'albumine dans les uri-

nes, bref des symptômes de néphrite interstitielle. Elle accoucha d'un enfant mort au huitième mois.

Depuis ce temps-là, l'albuminurie est constante, en assez grande quantité, 1 gr. 50 à 2 grammes ; les autres troubles précédents ont persisté. Enfin, depuis quelques mois, la malade a maigri légèrement et a présenté des symptômes d'anémie, qui ne font que progresser.

Dans les antécédents personnels il faut noter : règles tardives à 19 ans, très abondantes mais irrégulières. Elle était facilement essoufflée. Palpitations au moindre effort. Enfin, une seule atteinte de rhumatisme.

La malade a un teint blafard, jaune, tenant de la chlorose ou d'une cachexie néoplasique. Elle est facilement essoufflée. Perte d'appétit, vomissements fréquents, diarrhée.

OEdèmes fugaces des membres inférieurs. Face un peu bouffie. Troubles de la vue, vertiges.

A l'examen on trouve un abdomen flasque. Rate peu douloureuse.

Au cœur : pulsation de la pointe très forte ; à la pointe un souffle très fort au premier temps ; souffle présystolique et dédoublement du premier bruit. Souffles artériels. Au niveau de l'artère crurale on peut facilement constater un double souffle. Bref, il y a des signes cardiaques d'anémie, et aussi une maladie mitrale.

Rien aux poumons.

Les urines ont au début 1 gr. 20 d'albumine. Après quelques jours de régime lacté, l'albumine descend à 0 gr. 50.

Enfin, la numération des éléments du sang a montré : globules rouges, 1.480.000 ; globules blancs, 2.800 par mmc. Des éléments anormaux, des hématies à noyaux.

Il s'agit donc ici d'une anémie très intense et qui va en progressant, puisqu'à l'heure qu'il est, et malgré les traitements présents et effectués, la malade prend un teint de plus en

plus anémique et les divers troubles ne font qu'augmenter (1).

S'agit-il ici d'une anémie pernicieuse ?

Sans pouvoir repondre d'une façon définitive (il nous manque d'autres examens répétés du sang) nous croyons que anémie non soignée, tend à revêtir le type anémie pernicieuse.

Mais alors, n'est-il pas intéressant de rapprocher cette observation de la précédente, de comparer ces deux malades entre elles et de voir se réaliser chez cette dernière, mais d'une façon plus lente, le mêmesyndrome hématologique.

Chez cette dernière malade, c'est la grossesse qui a marqué le début de l'affection. C'est à la suite de la grossesse que s'est développée cette néphrite interstitielle très nette. N'avions-nous pas cette même lésion chez notre première malade ? Or les symptômes d'anémie ne sont apparus que deux ans plus tard ; il est tout naturel de penser, d'une part, que tout d'abord les organes antitoxiques suffisaient à suppléer au trouble de la fonction rénale, mais ont fini par succomber à la tâche, et qu'en deuxième lieu le système hématique a pu résister au début à l'action des toxines, mais a fini aussi par se laisser altérer, tout prédisposé qu'il était à subir le premier cette action.

Et nous trouvons, en effet, chez cette malade, cette prédisposition sur laquelle nous avons assez insisté. Notre malade a été réglée tard (hypoplasie utérine) ; dans sa jeunesse elle a des palpitations, des crises de dyspnée au moindre effort.

Ces signes sont sous la dépendance d'un rétrécissement mitral constaté à l'examen du cœur. Chez ces deux malades il y a donc prédisposition très marquée à une atteinte du système cardio-vasculaire et hématopoïétique.

Le moment nous semble donc venu de résumer les rela-

---

(1) A l'heure ou ce mémoire est sous presse, la malade qui est traitée depuis assez longtemps par des injections de sérum de Trunceck et par l'hématopoiétine accuse une légère amélioration.

tions que l'on peut établir entre la grossesse et le syndrome anémie pernicieuse qui lui est consécutif.

Ce syndrome ne peut apparaître que chez des prédisposées dont le système hémato-vasculaire est en état de moindre résistance. Les causes déterminantes sont surtout la résultante d'une auto-intoxication dont la source doit être trouvée dans la grossesse elle-même et dont le facteur pathogénique le plus important est l'insuffisance rénale. La grossesse, outre qu'elle agit par les toxines dont elle détermine l'éclosion, va agir également comme cause secondaire adjuvante, en débilitant et anémiant l'organisme.

Telle est la conception que nous nous faisons à l'heure actuelle de la pathogénie de l'anémie pernicieuse de la grossesse. Or cette conception ne diffère nullement de l'idée dominante et moderne que les auteurs se font sur l'anémie pernicieuse en général.

Il est fait actuellement de grandes réserves sur l'anémie pernicieuse dite essentielle. Le terme d'essentiel n'est là que pour masquer notre ignorance. En cherchant bien il sera souvent possible de retrouver l'enchaînement des causes morbides qui, en ajoutant leurs effets successifs, ont fini par déclancher l'anémie pernicieuse.

L'anémie pernicieuse nous apparaît donc non comme une entité morbide, mais comme un syndrome hématologique, pouvant être réalisé par un grand nombre de causes diverses.

Or la cause de cette anémie est tantôt un agent destructeur d'origine extrinsèque ou intrinsèque de nature mal déterminée (toxi-infection, auto-intoxication), qui, par le chemin le plus direct, ira tarir dans sa source même la rénovation sanguine ; tantôt ce sera un agent d'une virulence moindre ; en tout cas les effets sont toujours les mêmes, produits par un agent (poison destructeur, semble t-il) agissant sur un terrain prédisposé par une tare acquise ou constitutionnelle, aidé par les

causes adjuvantes (misère physiologique, débilitation ou privation).

Expérimentalement on connaît un grand nombre de substances ayant une action destructive des globules rouges. Le poison, d'ailleurs, peut provenir de l'organisme lui-même, et c'est ce qui se passe dans l'anémie pernicieuse de la grossesse.

Cependant l'on peut se demander si, dans ces anémies pernicieuses, il ne faut pas faire intervenir de nouveaux produits destructeurs.

Les travaux modernes de Bordes, Metchnikoff, Ehrlich nous ont montré le développement dans l'organisme, et sous l'influence de causes variées, de substances, hémolysines puissantes, qui pourraient intervenir également dans la genèse de l'anémie pernicieuse.

L'auto-intoxication gravidique, la grossesse elle-même doit aussi favoriser, dans l'organisme, la naissance de ces substances hémolysantes.

Mais, quels que soient les poisons agissant sur le sang, destructeurs des globules, altérant l'hématopoïèse, il faudra toujours tenir compte dans la pathogénie de l'anémie pernicieuse de la prédisposition, du terrain.

En résumé, l'étude que nous venons de faire nous montre une fois de plus que l'on doit considérer l'anémie pernicieuse plutôt comme un syndrome que comme une entité morbide : syndrome qui se développera sous l'action de causes variées. La pathogénie en est donc variable avec chacune de ces causes qu'il faut rechercher ; et le syndrome hématologique qui est l'anémie pernicieuse ainsi sous la dépendance de causes variées, mais non identiques entre elles, nous apparaît comme le terme extrême des anémies secondaires.

C'est donc la faillite de l'anémie essentielle idiopathique : mais, au point de vue pathogénique, il y a une différence entre ces anémies simples et le syndrome anémie pernicieuse. Il y

à la question de terrain. Et c'est ainsi qu'on peut expliquer l'apparition de ce syndrome chez les femmes enceintes. La grosseur est anémiante ; les femmes enceintes peuvent donc être des anémiques ; mais, pour qu'elles puissent présenter les manifestations de l'anémie pernicieuse, il faut que leur système sanguin soit en état de moindre résistance, constitue le point faible de l'organisme à l'action des causes toxiniques. Peut être faut-il tenir également compte d'une virulence plus grande du poison ?

C'est là l'idée que l'on doit se faire, nous semble-t-il, des rapports des anémies simples et de l'anémie pernicieuse consécutives à la grossesse.

DÉDUCTIONS PRATIQUES

Nous sommes ainsi arrivée à édifier une pathogénie de l'anémie pernicieuse de la grossesse. Nous avons tâché d'expliquer ces symptômes d'anémie et de montrer quelles étaient les conditions qui favorisaient et déterminaient leur apparition chez les femmes enceintes et après la grossesse. Avons-nous atteint entièrement notre but? Nous avons taché de nous baser le plus possible sur les faits, sur les observations anatomo-cliniques ; et, si la pathogénie que nous soutenons ne semble pas devoir être admise désormais par tous les auteurs, elle nous semble avoir au moins le mérite d'être édifiée sur des faits certains, sur des constatations cliniques.

Mais ce n'est pas tout ; et nous ne pensons pas qu'il suf-

fise, à l'occasion d'affections morbides, de proposer une théorie qui, bien que prouvée par des faits d'observations, sera toujours taxée d'hypothèse ; il faut faire davantage et montrer combien importantes sont les déductions pratiques qu'il faut tirer de cette pathogénie. C'est là le côté qui intéresse de beaucoup la majorité des médecins, des praticiens.

A quoi servirait de connaître les conditions dans lesquelles apparaît le syndrome d'anémie pernicieuse chez les femmes enceintes, si l'on ne songeait à le prévenir et à le traiter.

Or il nous semble que la lecture des pages qui précèdent nous montre un point important qui est le danger, pour une femme prédisposée de par son système hémato-vasculaire, de devenir enceinte. Aussi, chez toute femme chez qui l'on relève dans les antécédents étiologiques des signes d'aplasie organique et artérielle (anémie dans la jeunesse, palpitations, essoufflement, rétrécissement mitral), devons-nous surveiller la grossesse. Et ceci n'est qu'une application particulière de la loi que formulait Peter pour les femmes atteintes de maladies mitrales : Fille, pas de mariage ; femme, pas d'enfants, etc. Nous dirons à ces jeunes filles réglées tard, à petit utérus, anémiques : Prenez garde au mariage ; et, une fois enceintes, devrons-nous surveiller, à plus forte raison, la grossesse.

Ici alors, il nous faudra éviter ces causes déterminantes qui relèvent en grande partie de l'auto-intoxication gravidique. Eviter l'apport de toxines étrangères à l'organisme, c'est-à-dire régler un régime quotidien et sain. Favoriser en deuxième lieu l'élimination des toxines, veiller par conséquent au bon fonctionnement des appareils antitoxiques. Et c'est ici que l'on devra porter son attention du côté de l'appareil urinaire, pour dépister dès le début les altérations les plus minimes, fonctionnelles ou organiques du rein.

Redire que l'examen des urines doit être soigneusement

fait à plusieurs reprises nous semble aujourd'hui chose inutile.

Une fois l'insuffisance rénale installée, il faut redoubler de soins, d'attention ; réduire au minimum l'apport des toxines dans un organisme que l'on tentera de fortifier le plus possible en traitant surtout le symptôme anémie.

Mais ce n'est pas tout ; le danger a pu être évité pendant la grossesse, les suites de couches doivent être surveillées avec autant de soin. Et pendant longtemps il faudra suivre la malade. Nous savons que l'anémie pernicieuse peut s'installer progressivement un ou deux ans après (Obs. II). Aussi en présence d'un organisme intoxiqué, chez lequel les toxines ne demandent qu'à léser l'appareil le plus prédisposé à succomber, le système en état de moindre résistance, faut-il supprimer toutes les causes débilitantes, les privations tout ce qui est misère physiologique, et aussi fortifier ce *locus minoris resistentiæ*. C'est à cette seule condition que l'on pourra prévenir une complication aussi grave qu'est l'anémie pernicieuse.

Et si malgré nos précautions, nos soins, nous voyons apparaître ce syndrome, il ne faut pas se décourager et reculer devant le danger. Les mêmes règles thérapeutiques que nous venons d'indiquer doivent être observées, avec le même soin scrupuleux. Elles se résument facilement en ces deux points principaux :

1° Lutter contre l'intoxication de l'organisme en évitant l'introduction et l'apport de nouvelles toxines, et en favorisant l'élimination des toxines déjà en circulation ;

2° Fortifier le terrain et supprimer toutes les causes favorisant la localisation néfaste des toxines sur le système hématopoïétique et vasculaire.

CONCLUSIONS

L'anémie pernicieuse de la grossesse est un syndrome hématologique survenant pendant ou après la grossesse, sous l'influence de causes diverses.

Ce syndrome ne peut apparaître que chez des malades prédisposées, dont le système hémato-vasculaire est en état de moindre résistance.

Les causes déterminantes sont la résultante d'une auto-intoxication gravidique dont l'éclosion est favorisée par la présence d'une insuffisance rénale.

Il y a également des causes adjuvantes qui sont la misère physiologique, les privations, bref tout ce qui peut débiliter l'organisme, la grossesse elle-même qui a un rôle anémiant.

Ces conditions pathogéniques entraînent des déductions importantes au point de vue pratique. Surveiller la grossesse chez les femmes prédisposées (hypoplasie organique et vasculaire) ; prévenir l'insuffisance rénale et les phénomènes d'auto-intoxication.

BIBLIOGRAPHIE

ezançon et Labbé. — Traité d'hématologie.

ouchard. — Lésions sur les auto-intoxications.

ernhardt. — Münch. und Woch., 1892.

ertuz. — Anémie grave d'origine puerpérale, (Th. Paris, 1879).

ret et Cadl. — Le foie dans l'anémie pernicieuse progressive protopathique, (Lyon médical, 1902).

hiara. — Art des accouchements, 1888.

harrin. — Les fonctions antitoxiques.

arrieu. — Quelques mots sur l'anémie pernicieuse progressive (Gaz. de méd., Montpellier, 1880).

eandelize. — Insuffisance thyroïdienne et parathyroïdienne (Thèse de Nancy, 1902).

lder et Matthew. — Pernicious anemia following parturition (The Lancet. 1902).

aillard. — Médecine moderne, 1895.

ilbert. — Traité de médecine.

— Pathogénie du sang, 1892.

— Traité sur le foie (phys. et path.).

rillon, — Thèse de Paris, 1899.

ayem. — Les pseudo-parasites du sang dans l'anémie pernicieuse (Soc. méd. hôp. 1890).

— Méd. moderne, 1897.

usson. — Anémie grave de la grossesse. Thèse. 1895.

épine. — Gaz. hebdom., 1891.

Luzet. — France médicale, 1891.
Lefas. — Anémie corpusculaire. Arch. gén. méd. 1905.
Nothnagel. — Cirrhosliche Vertheinerung d. Mayens und Schurend, etc. (Deutsch. Arch., 1877).
Pagès. — Soc. sc. méd. Montpellier, 1905.
Plicot. — Contribution à l'étude de la pathogénie et du diagnostic de l'anémie pernicieuse progressive des femmes enceintes (Thèse Paris, 1895).
Regnault. — Modific. de quelques fluides pendant la grossesse (Paris, 1847).
Robert (L.). — De l'anémie essentielle gr. et progressive (Montpellier, 1887).
Richlin. — Anémie pern. prog. (Thèse Lyon, 1887).
Schuman. — Ueber einfall von perniciosæ Anemie (Friburg, 1875).
Siredney. — Le foie dans les maladies infectieuses (Rev. de méd. 1886).
Straust et Robinstein. — Le sang dans l'anémie, 1901.
Tarnier. — L'état puerpéral et les maladies des femmes en couches (Thèse 1857).
Tissier. — Gaz. des hôpitaux, 1890.
Trousseau. — Clinique médicale.
Vaindrakh. — Thèse Montpellier, 1905.
Vaquez. — Arch. gén. de médecine, 1905.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 7 juillet 1906.
Le Doyen,
Mairet.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 7 juillet 1906.
Le Recteur,
A. Benoist.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!